

F&E Konkret

4



So sicher sind Arzneimittel

Fakten und Beispiele zur
Arzneimittelsicherheit



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.



Ohne Medikamente wäre die Geschichte der Medizin eine Kurzgeschichte. Innovative Arzneimittel waren und sind Meilensteine des therapeutischen Fortschritts. Aber längst sind nicht alle Krankheiten besiegt. Millionen Patienten warten auf Heilung. Die forschenden Arzneimittelhersteller forschen für das Leben.

Die forschenden Arzneimittelhersteller wollen weiterhin mit innovativen Arzneimitteln den therapeutischen Fortschritt vorantreiben. Dazu brauchen sie verlässliche Rahmenbedingungen am Standort Deutschland und ein zukunftsfähiges Gesundheitswesen, das den Wettbewerb um die beste Qualität stimuliert.

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) vertritt die Interessen der weltweit führenden forschenden Arzneimittelhersteller in Deutschland. Er repräsentiert eine wettbewerbsfähige High-Tech-Branche und sucht den Dialog mit der Öffentlichkeit sowie allen Verantwortlichen in Politik und Gesellschaft. Denn gerade Innovationen brauchen gesellschaftliche Akzeptanz.

So sicher sind Arzneimittel

Fakten und Beispiele zur
Arzneimittelsicherheit



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.



Inhalt

- 4 | Umgang mit Arzneimitteln
„Mit aller Umsicht“ und
„nur wenn nötig“
- 8 | Präklinische Forschung und Entwicklung
**Gesucht: wirksame und
unbedenkliche Substanzen**
- 10 | Klinische Prüfung
Erprobung am Menschen
- 16 | Nach der Zulassung
Beobachten und schnell reagieren
- 22 | Therapeutischer Alltag
Arzneimittel richtig anwenden
- 24 | Ausblick
**Maßgeschneiderte
Arzneimitteltherapie**



Zum Thema

Unheilbare Krankheiten heilbar machen oder zumindest lindern, vorhandene Therapiemöglichkeiten verbessern und Mittel zur Vorbeugung finden: Diesen Herausforderungen stellt sich die forschende Arzneimittelindustrie.

Doch nicht nur das therapeutische Ziel alleine haben Arzneimittelforscher im Blick. Pharmazeutische Unternehmen gewährleisten auch die größtmögliche Sicherheit für ihre Präparate. Diese Verantwortung übernehmen sie bereits zu Beginn der Forschung an einem neuen Arzneimittel. Sie besteht fort, solange das Präparat auf dem Markt ist und darüber hinaus, solange es bei Patienten Wirkung entfaltet.

Ständig überwachen die Hersteller die Unbedenklichkeit ihrer Medikamente. Sie spüren unerwünschte Nebenwirkungen und Zwischenfälle bei der Anwendung ihrer Arzneimittel auf, bewerten sie, informieren die Behörden und werden für die Sicherheit der Patienten aktiv.

Ärzten und Apothekern stellen sie die gesamten weltweit mit ihren Medikamenten gesammelten Erfahrungen zur Verfügung, damit diese auch in schwierigen Situationen so sicher wie möglich eingesetzt werden können.

Arzneimittelsicherheit ist wesentlicher Faktor bei der Versorgung mit pharmazeutischen Produkten. Dazu zeigt diese Broschüre Fakten und Beispiele auf.



Umgang mit Arzneimitteln

„Mit aller Umsicht“ und „nur wenn nötig“

Wer Arzneimittel einnimmt, vertraut darauf, dass seine Beschwerden gelindert oder seine Krankheit geheilt oder gebessert wird. Dieses Vertrauen ist berechtigt; denn Arzneimittel gehören zu den effektivsten therapeutischen Mitteln, die Ärzten heute zur Verfügung stehen. Andererseits greifen Arzneimittel in das komplexe Stoffwechselgeschehen des menschlichen Organismus ein – und das hat zwangsläufig vielfache Wirkungen, erwünschte und unerwünschte. Die Anwendung von Arzneimitteln birgt deshalb immer Chance und Risiko zugleich.

Diese Einsicht ist nicht neu: Schon die berühmteste heilkundige Frau des Mittelalters, Hildegard von Bingen (1098–1179), forderte, mit den edlen Kräutern, den kostbaren Pulvern und den Gewürzen „mit aller Umsicht“ umzugehen und sie „nur wenn nötig“ zu verwenden.

Etwa vierhundert Jahre später verkündete Philipp Aureolus Theophrast Bombast von Hohenheim (1493–1541), genannt Paracelsus, dass er eine neue Medizin praktizieren wolle, die allein auf den

Grundsätzen Erfahrung, Experiment und Naturbeobachtung aufbaut. Dazu zählte für ihn auch diese: „Von Anbeginn (...) ist das Exempel der Arznei gesetzt worden, nach welchem wir Ärzte uns richten sollen. Da aber jedes Ding auf der Welt Verderben und Heil in sich trägt, macht es nur die Dosis, ob es zum Gift wird.“

Die Schlussfolgerungen aus dieser meist zu „Die Dosis macht das Gift!“ verkürzten Einsicht waren zu ihrer Zeit geradezu revolutionär: Giftigkeit ist keine Eigenschaft, sondern eine Wirkung! So kann also jede Substanz giftig wirken, wenn sie im Übermaß zugeführt wird.

Dies bestätigte auch der britische Arzt William Withering (1741–1799), der als erster die Wirkung des roten Fingerhuts *Digitalis purpurea* systematisch untersuchte. Er behandelte damit erfolgreich die Wassersucht – die Ansammlung von Flüssigkeit in Armen, Beinen und Bauch –, erkannte aber auch, dass er äußerst sorgfältig dosieren musste. „Gifte in kleinen Dosen sind die besten Medizinen“, schrieb er, „und nützliche Medizinen in zu hohen Dosen sind giftig.“ Bis heute werden Patienten mit Wirkstoffen aus der Digitalis-Pflanze behandelt. Sie wirken, wie man inzwischen weiß, indem sie die Kontraktionskraft des Herzens stärken, was Wasser durch die Nieren aus dem Körper treibt. Ihre Giftwirkung bei Überdosierung rührt daher, dass sie Herzrhythmusstörungen bis hin zum lebensbedrohlichen Kammerflimmern sowie Delirium und Krämpfe hervorrufen.

Die Dosis macht das Gift – bei Wirkstoffen aus dem Fingerhut fanden Ärzte das eindrucksvoll bestätigt.





Hildegard von Bingen,
Äbtissin und Kräuter-
kundige

Philipp Aureolus
Theophrast Bombast
von Hohenheim, genannt
Paracelsus, Arzt

William Withering,
britischer Arzt und
Pflanzenkundler

Therapeutische Breite: wichtiges, doch nicht ausreichendes Kriterium

Wird ein Medikament extrem niedrig dosiert, zeigt es meist weder eine Wirkung noch eine Nebenwirkung. Wird die Dosis dann gesteigert, wird allmählich eine Wirkung erkennbar. Diese lässt sich möglicherweise durch Dosissteigerung zunächst noch verbessern, doch ab einem bestimmten Wert führt eine weitere Erhöhung der Dosis nur noch zu ausgeprägteren Nebenwirkungen und würde schließlich zu einer Schädigung führen. Die Differenz zwischen der heilsamen und der schädigenden Dosis nennen Arzneimittelexperten auch die „therapeutische Breite“ einer Substanz. Innerhalb dieses Sicherheitsspielraums ist die Konzentration der Arznei im Organismus genügend groß, um die erwünschte Wirkung zu entfalten, andererseits noch so klein, dass unerwünschte toxische Wirkungen nicht auftreten.

Die therapeutische Breite von Digitalis-Wirkstoffen ist sehr gering; denn sie wirken bei ansonsten gesunden Patienten bereits schädlich, wenn die therapeutische Dosis um das Anderthalb- bis Dreifache überschritten wird. Bei Acetylsalicylsäure (ASS), einem in vielen Schmerzmitteln verwendeten Wirkstoff, sind Schäden dagegen erst beim fünf- bis zehnfachen der normalen Behandlungsdosis zu erwarten, Lebensgefahr besteht erst bei 30- bis 60-facher Überdosierung.

Lange Zeit galt die therapeutische Breite als das ausschlaggebende Kriterium bei der Beurteilung der Sicherheit. Substanzen, die auch bei massiver Überdosierung nicht zu Schäden beim Patienten führten, galten als unbedenklich. So auch Thalidomid, das als Schlafmittel eingesetzt wurde. Es ist chemisch gesehen dem natürlichen Eiweißbaustein Glutamin verwandt und wurde auch deswegen für besonders risikoarm gehalten.

Dass es sich dabei um eine katastrophale Fehleinschätzung handelte, wurde Anfang der 1960er Jahre klar: Thalidomid – in Deutschland unter dem Handelsnamen Contergan bekannt – hatten in Deutschland und Australien auch schwangere Frauen eingenommen. Bis das Mittel als Ursache erkannt und 1961 vom Markt genommen wurde, waren bereits 6.000 Kinder missgebildet zur Welt gekommen.

Verantwortungsvolle Anwendung von Thalidomid

Arzneiforscher haben Thalidomid Ende der 1960er Jahre noch einmal Toxizitätstests unterworfen, wie sie mittlerweile zum Pflichtprogramm bei jeder Arzneimittelentwicklung gehörten. Dabei zeigte sich, dass die Tierversuche zuverlässig die Gefährlichkeit der Substanz für die Embryonalentwicklung anzeigen. Hätte man Thalidomid also erst dann entdeckt und untersucht, wäre seine Anwendung von vornherein nur in Verbindung mit strikter Verhütung in Erwägung gezogen worden, und nur für schwere und anders nicht befriedigend behandelbare Krankheiten. Ein Zulassung als Schlafmittel wäre nicht in Betracht gekommen.

Mittlerweile wurde aber festgestellt, dass sich mit Thalidomid in der Tat zwei schwere Erkrankungen wirksam behandeln lassen: eine Hautkomplikation der Infektionskrankheit Lepra und das Multiple Myelom, eine Art Leukämie. In beiden Fällen gibt es kein Medikament, das als Ersatz dienen könnte. Aus diesem Grund wurde die Anwendung von Thalidomid in den USA (bei Lepra) sowie in Australien und Neuseeland (bei Lepra und Multiplem Myelom) in Kombination mit zuverlässiger Empfängnisverhütung zugelassen. In der EU werden Zulassungsanträge für diese Anwendungen derzeit geprüft.

Die Contergan-Katastrophe hatte tief greifende Auswirkungen auf die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln: Therapeutische Breite allein gilt seither nicht mehr als Gewähr für Sicherheit. Substanzen, die als Wirkstoffe für neue Medikamente vorgesehen sind (so genannte Wirkstoff-Kandidaten oder Prüfsubstanzen), müssen vielmehr vor

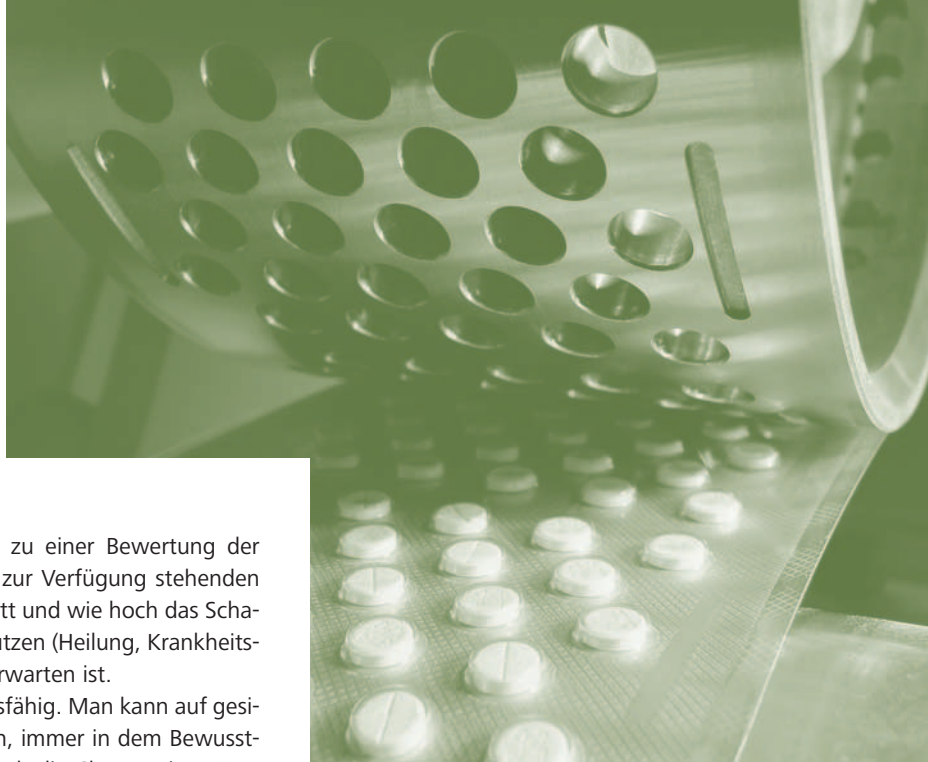
dem ersten Einsatz beim Menschen auch auf eine mögliche embryonenschädigende Wirkung hin untersucht werden. Bei der Entwicklung neuer Medikamente identifizieren Pharmakologen zudem Personengruppen, für die die Einnahme mit einem besonderen Risiko verbunden sein könnte, z.B. Menschen, bei denen die Leber- oder Nierenfunktion eingeschränkt ist.

Auch Risiken überschätzen ist gefährlich

Die Unterschätzung eines Arzneimittelrisikos kann katastrophale Folgen haben. Opfer sind allerdings auch zu beklagen, wenn Risiken überschätzt werden, wie das folgende Beispiel zeigt: Betablocker sind Medikamente, die den Blutdruck senken und beispielsweise Herzinfarkten vorbeugen können. In Europa wurden sie seit Anfang der 1970er Jahre bei Herzerkrankungen eingesetzt. In den USA erlaubte die Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) die Verwendung von Betablockern zur Vorbeugung eines zweiten Herzinfarktes jedoch erst im Jahre 1981. Die FDA musste später zugeben, dass durch einen früheren Einsatz der Betablocker in den USA jährlich etwa 17.000 Menschenleben hätten erhalten werden können.



Vom Unterlassen einer aussichtsreichen Arzneimittelbehandlung geht ein viel größeres Risiko aus als vom Medikament selbst.



Entscheidend: die Nutzen-Risiko-Abschätzung

Genügend Informationen vorausgesetzt, können Experten zu einer Bewertung der Risiken eines Arzneimittels kommen. Sie schätzen aus den zur Verfügung stehenden Daten ab, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Schaden eintritt und wie hoch das Schadensausmaß ist. Dieses Risiko wägen sie dann gegen den Nutzen (Heilung, Krankheitsverzögerung, Linderung) ab, der von dem Arzneimittel zu erwarten ist.

Die richtige Einschätzung eines Risikos macht also handlungsfähig. Man kann auf gesicherter Grundlage entscheiden, etwas zu tun oder zu lassen, immer in dem Bewusstsein, dass nur, wenn das Risiko in Kauf genommen wird, auch die Chance eines Nutzens besteht.

Verantwortung trägt in erster Linie der Hersteller

Wer Arzneimittel verordnet, muss das Risiko, das sie in sich bergen, sorgfältig für jeden einzelnen Patienten gegen ihren Nutzen abwägen. Und wer sie einnimmt, muss sich genau an die ärztliche Verordnung halten. Ein ausgeklügeltes System von Verfahrensvorschriften und genau definierten Handlungsanweisungen trägt dazu bei, dass die Sicherheit von Arzneimitteln auch auf dem Markt ständig und sorgfältig überwacht wird.

Patienten, Ärzte und Apotheker können durch den richtigen Umgang mit Arzneimitteln zur Sicherheit beitragen; und auch die Behörden spielen bei der Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit eine wichtige Rolle. Doch in erster Linie verantwortlich für die Sicherheit der von ihnen vermarkteten Arzneimittel sind die Arzneimittelhersteller. Diese Verantwortung übernehmen sie bereits an dem Tag, an dem die Forschung zu einem neuen Medikament beginnt.

Wer Arzneimittel herstellt, ist vor allen anderen für die Sicherheit bei ihrem Gebrauch verantwortlich.

Nutzen und Risiko eines Arzneimittels: ein fiktives Beispiel nach Klaus Heilmann „Medikament und Risiko“, Stuttgart 1995

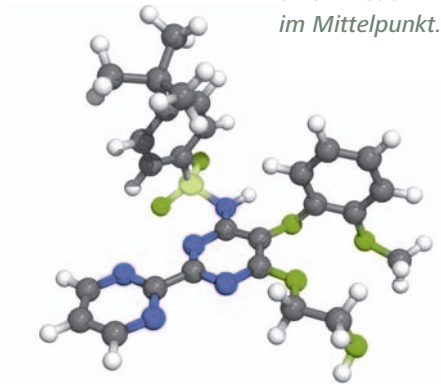
Von einer – nicht besonders gefährlichen – Krankheit ist bekannt, dass sie unbehandelt bei einem Prozent der Erkrankten zum Tode führt. Bei 100.000 Erkrankten ist also mit 1.000 Todesopfern zu rechnen.

Gegen diese Krankheit existiert ein wirksames Medikament, das allerdings auch Nebenwirkungen hat, die bei einem von 10.000 Behandelten zum Tode führen kann. Das heißt, von 100.000 behandelten Patienten sterben wahrscheinlich zehn Menschen an den Folgen der Behandlung.

Die Nutzen-Risiko-Abwägung spricht in diesem Fall eindeutig für das Medikament, denn durch die Behandlung können 990 Erkrankte vor vorzeitigem Tod bewahrt werden.

Gesucht: wirksame und unbedenkliche Substanzen

Ein neues Arzneimittel ist das Ergebnis eines jahrelangen zielgerichteten Forschungs- und Entwicklungsprozesses. Zunächst versuchen Ärzte und Wissenschaftler, die Ursache der betreffenden Krankheit zu finden. Ist sie identifiziert und kennt man die Moleküle, die im Zentrum des Krankheitsgeschehens stehen, schlägt in den pharmazeutischen Unternehmen die Stunde der Wirkstoffforscher. Sie suchen nach Substanzen, mit denen sie gezielt auf die krankheitsrelevanten Moleküle einwirken können, etwa indem sie deren Aktivität im Körper stilllegen. Bei den ersten Schritten hin zu einem neuen Arzneimittel steht also die Frage nach der Wirkung im Mittelpunkt.



Manchmal ergibt sich aus der Ursachenforschung direkt, welche Substanz zur Behandlung der Erkrankung erforderlich ist, etwa ein Hormon oder Enzym, das die Patienten selbst nicht in ausreichender Menge bilden können. In vielen Fällen jedoch wissen die Forscher anfangs überhaupt nicht, was als Wirkstoff für das neue Medikament in Betracht kommt. Dann greifen sie auf ihre Sammlungen mit Hunderttausenden oder sogar Millionen chemisch hergestellter oder aus Pflanzen, Pilzen oder Bakterien

gewonnener Substanzen zurück. Aus diesen suchen sie mit aufwendigen biochemischen Tests diejenigen heraus, die zumindest eine geringe Wirkung auf die krankheitsrelevanten Moleküle zeigen. Diese Durchmusterung großer Substanzsammlungen heißt Screening.

Von einigen der wirksamen Substanzen werden anschließend chemisch abgewandelte Versionen erzeugt, von denen sich die Forscher versprechen, dass sie noch stärker auf die Moleküle wirken. Die werden ebenfalls getestet, die Besten herausgesucht, und so fort.

Die erfolgreichsten Substanzen werden schließlich an Zellkulturen und anschließend an Tieren geprüft. Dabei geht es darum festzustellen, ob sie in einem lebenden Organismus erwartungsgemäß wirken und welche Dosis dazu nötig ist. Doch spielt für die weitere Entwicklung die Sicherheit eine ebenso große Rolle wie die Wirkung. Deshalb werden die Substanzen nun auch von Toxikologen geprüft, also Experten für Vergiftungen und andere Schädigungen. Diese versuchen, mit ihren Tests Fragen wie diese zu klären: Bei welcher Dosierung und bei welcher Anwendungszeit sind Schäden zu beobachten? Wo wird die Substanz im Körper abgebaut und wie lange bleiben die Abbauprodukte im Organismus? Kann die Substanz Krebs auslösen oder bei ungeborenen Tieren Missbildungen verursachen?



Kein neuer Wirkstoff darf beim Menschen erprobt werden, ehe er nicht an Tieren getestet wurde.

Nach Klärung dieser und weiterer Fragen wird eine erste Nutzen-Risiko-Bilanz des neuen Wirkstoffkandidaten aufgestellt. Forscher und Arzneimittelsicherheitsexperten des pharmazeutischen Unternehmens entscheiden dann gemeinsam, ob die Substanz in einer klinischen Prüfung am Menschen erprobt werden kann.

Vier bis sechs Jahre hat das Projekt zu diesem Zeitpunkt im Schnitt schon in Anspruch genommen. Und von den 5.000 bis 10.000 Verbindungen, die nach dem Screening untersucht wurden, sind nach strenger Auslese nur noch rund fünf übrig geblieben, die tatsächlich als Wirkstoffkandidaten zur Erprobung am Menschen vorgesehen sind.

Alle anderen wurden entweder wegen zu geringer Wirksamkeit oder aber aufgrund einer in den toxikologischen Prüfungen zutage getretenen Schädigung ausgemustert.



Toxikologische Prüfung

Es gehört fest zum „toxikologischen Programm“ jeder vorklinischen Wirkstoffentwicklung zu prüfen, ob sich bei einer neuen Substanz nicht folgende Schädigungen oder andere Effekte zeigen:

- Giftigkeit bei einmaliger Einnahme, etwa für die Leber, die Nieren, die Nerven
- Giftigkeit bei wiederholter Einnahme
- Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit
- Schädigung von Embryonen (bis einschließlich siebte Schwangerschaftswoche) oder Feten (danach) sowie Schädigungen, die um die Geburt herum erkennbar werden.
- Veränderung des Erbguts (mutagenes Potenzial)
- Krebserregende Wirkung (kanzerogenes Potenzial)
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- Umwandlung in Substanzen mit anderen Eigenschaften, die ebenfalls toxikologisch abgeprüft werden müssen.

Die Tests werden mit Hilfe von Bakterien- und Zellkulturen sowie mit zwei oder drei Tierarten durchgeführt. Nur Substanzen, die sich in diesen Tests in sinnvollen Konzentrationen als unbedenklich erweisen oder deren toxische Wirkung – im Falle von schwersten Erkrankungen – gemessen am therapeutischen Nutzen vertretbar erscheinen, können anschließend auch bei Menschen erprobt werden.

Eine kritische Prüfung aller Daten zu einem neuen Wirkstoff aus vorklinischen Untersuchungen geht den Studien am Menschen voraus.

Klinische Prüfung

Erprobung am Menschen

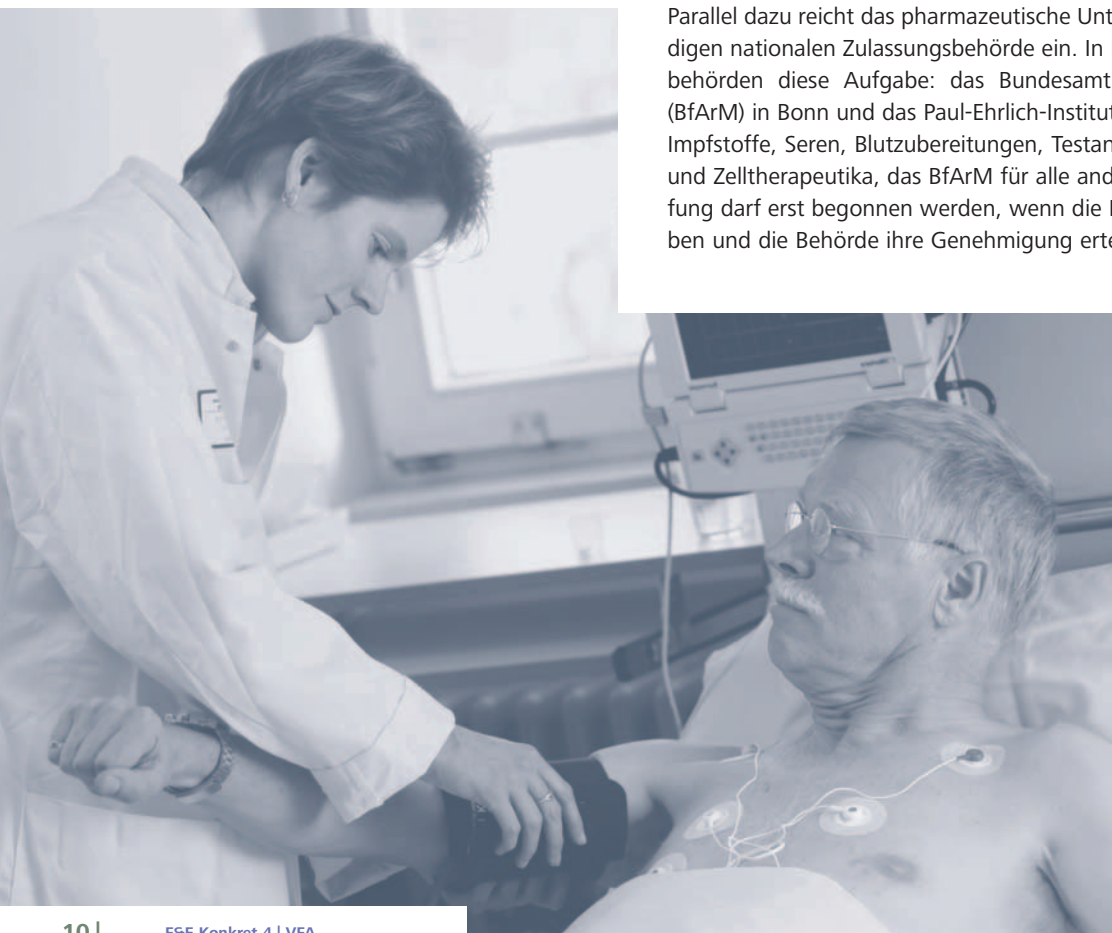
Bei der Prüfung eines Wirkstoffkandidaten am Menschen steht zunächst die Verträglichkeit und damit die Sicherheit im Mittelpunkt. Erst danach wird die Wirksamkeit untersucht.

Wie eine solche klinische Prüfung abzu-
laufen hat, ist detailliert geregelt. Maß-
gebend sind hierzulande das deutsche
Arzneimittelgesetz und die europäischen
Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis

(Good Clinical Practice, GCP). Danach muss das pharmazeutische Unternehmen vor
Beginn der Prüfung eine umfangreiche Dokumentation vorlegen, die neben der
erwähnten Nutzen-Risiko-Bewertung eine detaillierte Information für die Mediziner
enthält, die als Prüfarzte beteiligt sind. Auch die Unterlagen zur Aufklärung der teil-
nehmenden Freiwilligen sowie deren Einverständniserklärungen müssen enthalten
sein. Ferner ist die ordnungsgemäße Versicherung der Teilnehmer gegen Gesundheits-
schäden nachzuweisen.

Die Unterlagen einschließlich des detaillierten Prüfplans werden der zuständigen Ethik-
Kommission vorgelegt. Solche Kommissionen sind in Deutschland bei den 18 Lan-
desärztekammern, den 36 Universitätskliniken und an mehreren größeren Kranken-
häusern eingerichtet. Sie sind öffentlich-rechtlich organisiert. Ihre Aufgabe besteht
darin, durch gründliche Überprüfung des Forschungsvorhabens die beteiligten Freiwil-
ligen bzw. Patienten vor möglicher Gesundheitsgefährdung zu schützen. Darüber hin-
aus beurteilen die Kommissionsmitglieder Qualifikation und Erfahrung der vorgeschla-
genen Prüfarzte.

Parallel dazu reicht das pharmazeutische Unternehmen alle Unterlagen bei der zustän-
digen nationalen Zulassungsbehörde ein. In Deutschland teilen sich zwei Bundesober-
behörden diese Aufgabe: das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
(BfArM) in Bonn und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen. Das PEI ist zuständig für
Impfstoffe, Seren, Blutzubereitungen, Testantigene, -allergene und -seren sowie Gen-
und Zelltherapeutika, das BfArM für alle anderen Arzneimittel. Mit der klinischen Prü-
fung darf erst begonnen werden, wenn die Ethik-Kommission ihre Zustimmung gege-
ben und die Behörde ihre Genehmigung erteilt hat.



Phase I: Nachweis der Verträglichkeit

In der Phase I der klinischen Prüfung bekommen etwa 60 bis 80 gesunde Freiwillige, die Probanden, den Wirkstoff verabreicht. Er heißt nun Prüfsubstanz. Da Probanden nicht krank sind, kann die Prüfsubstanz bei ihnen auch nicht auf Wirksamkeit getestet werden. Vielmehr steht ihre Verträglichkeit im Mittelpunkt, und es gilt festzustellen, wie sie sich im Körper verteilt, wie sie um- und abgebaut und ausgeschieden wird. Man beginnt dabei mit äußerst geringen Dosierungen, von denen anzunehmen ist, dass sie weit unter denen liegen, die einmal für die therapeutische Anwendung vorgesehen sein werden. Insgesamt werden im Verlauf der Phase I rund 25 bis 30 kleinere Einzelstudien durchgeführt, die größtenteils aufeinander aufbauen.

Jedes unerwünschte Ereignis, vom Schnupfen bis zum Herzrasen, wird protokolliert und von Arzneimittelsicherheitsexperten bewertet. Dabei steht zunächst im Vordergrund, ob das unerwünschte Ereignis tatsächlich durch die Testsubstanz verursacht wurde.

Im Fall des Schnupfens, der vielleicht sogar während einer Regenperiode im Herbst auftritt, kann ein solcher Zusammenhang so gut wie sicher ausgeschlossen werden. Anders ist es, wenn zum Beispiel ein Proband berichtet, er verspüre immer zwei Stunden nach Einnahme Ohrensausen. In diesem Fall wird man die Prüfsubstanz als Ursache annehmen, insbesondere wenn bei anderen Probanden ähnliche Begleiterscheinungen aufgetreten sind. Ist ein Zusammenhang mit der Substanz nicht sicher auszuschließen, wird das unerwünschte Ereignis in die Sicherheitsdokumentation aufgenommen und in den folgenden Phasen der klinischen Prüfung an größeren Patientenzahlen weiter untersucht.

Von bestimmten unerwünschten Ereignissen wird sogar erwartet, dass sie im Lauf der klinischen Prüfung auftreten, nämlich solchen, die schon im Tierversuch beobachtet wurden. So kann beispielsweise ein Wirkstoff gegen Bluthochdruck bei Mensch und Tier den Blutdruck auch zu stark senken – ein dosisabhängiger Effekt. Etwa 70 Prozent der unerwünschten Ereignisse aus der präklinischen Forschung treten auch beim Menschen ein, was bedeutet, dass die Experten auf diese Fälle vorbereitet sind.

Jede Bewertung eines unerwünschten Ereignisses umfasst also eine Beurteilung des Zusammenhangs mit der Verabreichung der Testsubstanz sowie die Einordnung in die Kategorien „erwartet“ oder „unerwartet“. Ereignisse sind laut Definition dann „schwerwiegend“, wenn sie zu Arbeitsunfähigkeit oder Behinderung führen, wenn sie eine stationäre Behandlung notwendig machen, wenn sie akut lebensbedrohlich sind oder gar zum Tode geführt haben.

Alle Einzelbewertungen bilden dann die Grundlage für eine während der klinischen Prüfung ständig fortzuschreibende Nutzen-Risiko-Abwägung: Übersteigt der zu erwartende therapeutische Nutzen die Risiken der Substanz tatsächlich in einem solchen Maß, dass es ärztlich vertretbar ist, die Probanden diesen Risiken auszusetzen? Das müssen der Leiter der klinischen Prüfung und die beratenden Arzneimittelsicherheitsexperten laufend neu beantworten und entsprechend handeln. Im Zweifelsfall muss das Unternehmen die klinische Prüfung abbrechen.

Von Nebenwirkung spricht man erst, wenn ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und dem Arzneimittel (beziehungsweise der Prüfsubstanz) tatsächlich zu vermuten ist. Fachleute bezeichnen Nebenwirkungen häufig auch als unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Kommt es im Verlauf der klinischen Prüfung zu unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, muss die Nutzen-Risiko-Bilanz kritisch geprüft werden.



Im Rahmen der Phase I Studien wird auch untersucht, wie sich ein Wirkstoff auf die körperliche Leistungsfähigkeit auswirkt.



Ab Phase II wird das neue Medikament bei Patienten eingesetzt, die sich freiwillig zur Teilnahme bereit erklärt haben. Wirkung und mögliche Nebenwirkungen werden engmaschig überwacht.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die die Sicherheit der Teilnehmer oder die Durchführung der Prüfung beeinträchtigen könnten, muss die zuständige Ethik-Kommission unterrichtet werden. Gegebenenfalls macht sie ihr ursprünglich zustimmendes Votum rückgängig, was faktisch das Aus für die klinische Prüfung bedeutet. Auch den zuständigen Bundesoberbehörden (BfArM oder PEI) muss zu einem solchen Fall binnen 15 Kalendertagen eine umfangreiche Falldokumentation vorgelegt werden.

Phase II: Erste Anwendung am Patienten

Nach den Phase-I-Studien steht fest, wie verträglich die Prüfsubstanz ist, wie sie vom Körper abgebaut und ausgeschieden wird und bis zu welcher Dosis ihre Anwendung als unbedenklich gelten kann. Wenn diese Daten Erfolg versprechend sind, wird die klinische Prüfung mit den Untersuchungen der Phase II fortgesetzt.

Etwa 100 bis 500 Patienten erhalten nun das Prüfpräparat. Erstmals wird es also auf seine Wirksamkeit beim kranken Menschen getestet. Dies geschieht durch Ärzte, die in aller Regel an Universitätskliniken oder anderen großen Krankenhäusern tätig sind. Nur dort finden sich genügend Patienten, die aufgrund ihres Krankheitsbildes als Teilnehmer in Betracht kommen. Sie werden von den Ärzten über die Studienziele und die Risiken aufgeklärt und können sich entscheiden, ob sie an der Studie teilnehmen wollen. Mit der Zahl der beteiligten medizinischen Einrichtungen (von Arzneimittelentwicklern Prüfzentren genannt) wächst der Abstimmungs- und Dokumentationsaufwand. So genannte Monitore unterstützen deshalb ab Phase II die Leiter der klinischen Prüfung in den einzelnen Zentren, indem sie regelmäßig die Prüfzentren besuchen, die korrekte Datenerhebung kontrollieren und sicherstellen, dass unerwünschte Ereignisse unverzüglich gemeldet werden.

Nun interessieren auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Denn viele Patienten müssen wegen Begleiterkrankungen zusätzliche Arzneimittel einnehmen. Die Ärzte wollen wissen, ob und wenn ja, wie diese Medikamente und die Prüfsubstanz sich gegenseitig beeinflussen. Außerdem ist von Interesse, wie die Prüfsubstanz bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen abgebaut und ausgeschieden wird und ob sich eventuell Wirkstoff im Körper anreichert.

Phase III: Die Annäherung an realistische Bedingungen

Die Anwendung von Arzneimitteln bei wenigen ausgewählten Patienten in einer großen Klinik ist eine Sache; die breite Anwendung bei vielen Patienten eine ganz andere.

In Phase III der klinischen Prüfung wird das Testpräparat deshalb unter kontrollierten Bedingungen, aber in breiterer Anwendung eingesetzt. Das bedeutet zunächst, dass an den Studien je nach Indikation bis zu mehreren Tausend, manchmal sogar zehntausende Patienten teilnehmen. Außerdem sind spätestens jetzt medizinische Einrichtungen und Patienten aus mehreren Ländern beteiligt. Es hat schon Phase-III-Studien mit 1.500 medizinischen Einrichtungen in 30 Ländern gegeben. Die Studien werden vor allem deshalb international durchgeführt, weil nur so genügend geeignete und teilnahmewillige Patienten gefunden werden können. Ein weiterer Grund ist, dass so die Chancen besser stehen, dass die Studiengruppen aus sehr unterschiedlichen Menschen zusammengesetzt sind: aus Männern und Frauen unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit, verschiedenen Alters und vor allem mit unterschiedlichen Lebens- und Essgewohnheiten. Studienleiter sprechen in diesem Zusammenhang gerne von einem „real world“-Szenario.

Anspruchsvoller Studienaufbau

Wenn möglich werden Studien der Phasen II und III kontrolliert, randomisiert und doppelblind durchgeführt.

Kontrolliert bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die teilnahmewilligen Patienten in mindestens zwei Gruppen eingeteilt werden. Eine Gruppe (die so genannte Verumgruppe) erhält das neue zu prüfende Medikament, die andere eine Vergleichsbehandlung; das ist in vielen Fällen die bisherige Standardmedikation. Wenn es jedoch noch keine gesicherte Therapie gibt, erhält die Vergleichsgruppe Placebos, also Nachbildungen des neuen Arzneimittels, die ihm in

Aussehen und Geschmack gleichen, aber keinen Wirkstoff enthalten. Es gibt auch Studien, in denen die Standardtherapie plus neues Medikament mit der Standardtherapie plus Placebo verglichen wird. Eine Vergleichsgruppe, die zeitlich befristet Placebos erhält, ist auch dann erforderlich, wenn bei der Therapie generell mit einem hohen Placeboeffekt gerechnet werden muss, also einer therapeutischen Wirkung, die allein aus dem Glauben resultiert, dass das eingenommene Medikament schon helfen wird. Das ist beispielsweise bei Mitteln gegen Depressionen und Schmerzen der Fall. Wo es ethisch nicht vertretbar ist, werden Placebos nicht eingesetzt.

Leicht könnten die Ergebnisse einer Studie völlig unbrauchbar ausfallen, wenn nicht beide Behandlungsgruppen in etwa gleich viele Patienten mit erhöhten Risiken enthalten, also beispielsweise ältere Patienten, solche mit Vorerkrankungen, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen. Da aber nicht von vornherein klar ist, welche Faktoren einen günstigen oder ungünstigen Effekt auf den Therapieerfolg oder das Auftreten von Nebenwirkungen und dergleichen haben, ist es das Sicherste, zur Bildung vergleichbar zusammengesetzter Patientengruppen bei jedem einzelnen Patienten das Los darüber entscheiden zu lassen, in welche Gruppe er eingeordnet wird. Studienleiter sprechen von Randomisierung (von englisch *random* = zufällig) und davon, dass die Studie **randomisiert** erfolgt.

Wenn möglich, wissen weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte, welche der beiden zu vergleichenden Behandlungen der einzelne Patient tatsächlich bekommt – die Medikamentenverpackungen tragen nur Codenummern, die in den Patientenakten vermerkt werden. Erst nach der Behandlung werden sie „dechiffriert“ und die Ergebnisse von beiden Patientengruppen verglichen. Solche Studien heißen **doppelblind**.

Nur an Männern getestet?

Ist ein Arzneimittel für Männer und Frauen vorgesehen, werden während des Studienprogramms auch mögliche geschlechtsspezifische Wirkungs- oder Verträglichkeitsunterschiede ermittelt. Dass ein Wirkstoff je nach Geschlecht im Durchschnitt unterschiedliche Konzentrationen oder Verweilzeiten im Körper erreicht, wurde schon oft festgestellt. Doch in keinem Fall waren die Unterschiede so groß, dass getrennte Dosierungshinweise für Männer und Frauen erforderlich gewesen wären. Vielmehr waren die Unterschiede kleiner als die zwischen übergewichtigen und schlanken oder trainierten und untrainierten Patienten. Auch frühe oder späte Medikamenteneinnahme oder Gewohnheiten wie Kaffeetrinken oder Rauchen hatten größeren Einfluss als das Geschlecht. Medikamente werden daher, wenn irgend möglich, so „robust“ entwickelt, dass sie bei all diesen individuellen Besonderheiten trotzdem wirksam und verträglich sind.

Um Risiken zu minimieren, müssen Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter Verhütungsmittel anwenden. Die ersten Studien der Phase I führen die Hersteller zudem meist nur mit jungen Männern durch – gewissermaßen als zusätzlichen Sicherheitstest vor der Erstanwendung bei Frauen. Spätestens ab den Phase-II-Studien sind dann Frauen einbezogen.

Diese Praxis ist üblich, seit die amerikanische Zulassungsbehörde FDA Anfang der 1990er Jahre verlangte, Frauen im gebärfähigen Alter bei der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zu berücksichtigen. Zuvor hatte sie – wegen der Contergan-Katastrophe – genau das Gegenteil gefordert.



Das Gebäude der europäischen Zulassungsbehörde EMA in London.

Mit derart aufwendig organisierten Studien sollen die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Prüfmedikamentes möglichst zweifelsfrei festgestellt werden. Werden in der Verumgruppe Effekte beobachtet, die in der Vergleichsgruppe nicht oder weniger häufig auftreten, gehen klinische Forscher davon aus, dass das Prüfpräparat die Ursache dafür ist.

Ob aber Häufigkeitsunterschiede tatsächlich mit Arzneimittelleffekten gleichzusetzen sind, hängt entscheidend vom Aufbau der Studie und von der Bewertung durch die Experten ab. Dazu ein Beispiel:

In einer Studie soll überprüft werden, ob Frauen, die regelmäßig ein bestimmtes Medikament – nennen wir es Abecedol – benutzen, ein höheres Thrombose-Risiko haben als Frauen, die dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Die Studie wird randomisiert, plazebokontrolliert und doppelblind durchgeführt. Tatsächlich stellt sich bei der Auswertung heraus, dass in der Verumgruppe mehr Frauen an Thrombosen (Blutgerinnseln) erkrankt sind als in der Placebogruppe. Einige Experten sind daraufhin davon überzeugt, dass Abecedol als unerwünschte Nebenwirkung Thrombosen verursacht. Bei der Durchsicht der Unterlagen fällt anderen Experten jedoch auf, dass die meisten Frauen in der Verumgruppe starke Raucherinnen waren, während die Placebogruppe jedoch vorwiegend Nichtraucherinnen enthielt. Die patientenbezogenen Risiken waren also nicht gleichmäßig verteilt, die Studie folglich nicht korrekt randomisiert. Die Untersuchung wird daraufhin wiederholt, und es stellt sich heraus, dass bei korrekter Randomisierung die Häufigkeitsunterschiede zwischen den beiden Gruppen sehr viel kleiner sind als zuvor. Eine genaue Analyse mit Hilfe statistischer Methoden ermittelt nun, dass der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant, also mutmaßlich zufällig aufgetreten ist; in einer weiteren Untersuchung träten vielleicht umgekehrt verteilte Häufigkeiten auf.

Aber selbst wenn sich jetzt herausgestellt hätte, dass mit der Anwendung von Abecedol wirklich ein statistisch signifikant erhöhtes Thrombose-Risiko verbunden ist, hätte das nicht bedeutet, dass das Arzneimittel generell nicht mehr angewandt werden sollte. Denn das Risiko muss im Einzelfall gegen den Nutzen abgewogen werden. Ist Abecedol gegen eine schwere Erkrankung gerichtet, so ist die Nebenwirkung Thrombose durchaus in Kauf zu nehmen; erst recht, wenn ihre Häufigkeit durch eine Verhaltensänderung wie der Aufgabe des Rauchens oder therapeutische Begleitmaßnahmen wie Kompressionsstrümpfe weiter vermindert werden kann.

Fazit: Zur Messung des quantitativen Risikos mag ein bloßer Häufigkeitsvergleich ausreichen, die Einstufung des Risikos kann jedoch erst durch die Bewertung von erfahrenen Experten erfolgen.

Die Zulassung: Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit

Nutzen-Risiko-Abwägungen sind Teil der Unterlagen, mit denen der pharmazeutische Unternehmer nach Abschluss der Phase III die Zulassung, d.h. die behördliche Freigabe des Arzneimittels zur Vermarktung, beantragt. Die Unterlagen enthalten alle notwendigen Angaben zur Qualität (z.B. Reinheit, Reproduzierbarkeit der Herstellung), Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Prüfpräparates. Sie werden für die Europäische Union bei der EMA, der European Medicines Agency, oder bei einer nationalen Zulassungsbehörde eingereicht (in Deutschland beim BfArM oder dem PEI). Die Zulassung für die USA wird bei der FDA, der Food and Drug Administration, beantragt.

Die Behörden sind gesetzlich beauftragt, im Zulassungsverfahren die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittelkandidaten anhand der eingereichten Unterlagen zu prüfen. Dazu beurteilen die Experten nicht nur die Ergebnisse der präklinischen und klinischen Prüfungen, sondern auch die Verfahren, mit denen sie gewonnen wurden.

Ob ein Arzneimittel therapeutisch wirksam ist oder nicht, lässt sich mit den Studiendaten meist einwandfrei belegen. Auch die Qualität kann hinsichtlich der Kriterien ‚Reinheit‘ und ‚Reproduzierbarkeit des Herstellungsprozesses‘ leicht anhand von Produktionsprotokollen und Laboranalysen von Stichproben nachvollzogen werden. Die absolute Risikofreiheit des Präparates ist dagegen nicht mit letzter Sicherheit nachzuweisen. Das hat statistische Gründe: Im Rahmen der klinischen Prüfung wird ein Präparat an mehreren Hundert bis einigen Tausend oder Zehntausenden Menschen erprobt. Will man einigermaßen sicher nachweisen, dass ein Ereignis eine Nebenwirkung durch das Prüfmedikament darstellt, muss dieses bei mindestens drei bis fünf Studienteilnehmern aufgetreten sein. Mit anderen Worten: Die Nachweisgrenze für Nebenwirkungen liegt in klinischen Prüfungen bei einer Häufigkeit von etwa einem Fall pro 1.000 Patienten. Das heißt: In den Zulassungsunterlagen können lediglich häufige und gelegentlich auftretende Nebenwirkungen dokumentiert sein. Seltene Nebenwirkungen müssen dagegen zwangsläufig fehlen.

Andererseits ist aufgrund der Studien die Wirksamkeit des Prüfmedikaments gut dokumentiert, und es ist zu erwarten, dass das neue Präparat vielen Patienten nutzen wird, wenn es erst einmal den Ärzten zur Verfügung steht. Aus diesem Grund wäre es nicht zu verantworten, die Zulassungsentscheidung weiter aufzuschieben, bis das Medikament in weiteren Studien noch an mehreren 10.000 weiteren Patienten erprobt worden ist.

Im deutschen Arzneimittelgesetz wird deshalb ebenso wie in der EU und den USA nicht die absolute Risikofreiheit des Arzneimittels für seine Zulassung verlangt. Ausschlaggebend ist vielmehr seine Wirksamkeit in Verbindung mit einem nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis vertretbar erscheinenden Anwendungsrisiko. Ein zugelassenes Arzneimittel kann also nicht für sich beanspruchen, zwangsläufig für jeden einzelnen Patienten unschädlich oder hundertprozentig sicher zu sein; es gilt vielmehr nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis dann als unbedenklich, wenn die Nutzen-Risiko-Bewertung für die Gesamtheit der Patienten positiv ausfällt.



Häufigkeitsangaben für Nebenwirkungen

sehr häufig: bei mehr als 10 Prozent der Patienten

*häufig: bei mehr als 1 Prozent der Patienten
(aber weniger als 10 Prozent)*

*gelegentlich: bei mehr als 0,1 Prozent der Patienten
(aber weniger als 1 Prozent)*

*selten: bei mehr als 0,01 Prozent der Patienten
(aber weniger als 0,1 Prozent)*

*sehr selten: bei 0,01 Prozent der Patienten oder
seltener oder nur in Einzelfällen.*

Das bedeutet beispielsweise, dass eine ‚gelegentlich‘ auftretende Nebenwirkung 99 von 100 Patienten überhaupt nicht betrifft; und dass eine ‚sehr selten‘ auftretende Nebenwirkung bei höchstens einem von 10.000 Patienten vorkommt.

Diese Bedeutung der Angaben ‚sehr häufig‘ bis ‚sehr selten‘ gilt auch für den Text der Beipackzettel von Medikamenten.

Nach der Zulassung

Beobachten und schnell reagieren

Nach der Zulassung eines Arzneimittels wächst die Zahl der Anwender sprunghaft an – auf Hunderttausende oder sogar Millionen von Menschen. Wenn seltene Nebenwirkungen möglich sind, werden sie jetzt auftreten. Im gleichen Maß wächst auch die Möglichkeit, das Sicherheitsprofil des Arzneimittels zu vervollständigen. Die ersten Jahre nach der Markteinführung sind deshalb besonders wichtig. Und nach wie vor ist es der pharmazeutische Unternehmer, der die Verantwortung für die Sicherheit seiner Produkte trägt. Alles, was er und andere Einrichtungen des Gesundheitswesens unternehmen, um mögliche Arzneimittelrisiken zu erfassen und zu minimieren, wird unter dem Begriff Pharmakovigilanz zusammengefasst.

Auf zwei Weisen ergreifen die Arzneimittelsicherheitsexperten der Unternehmen selbst die Initiative, um möglichst schnell auch über seltene Nebenwirkungen und Wechselwirkungen Informationen zu erlangen: Sie werten Anwendungsbeobachtungen und pharmakoepidemiologische Datenbanken aus.

Für Anwendungsbeobachtungen bittet der pharmazeutische Hersteller Ärzte, Beobachtungen bei Patienten, die ein bestimmtes Medikament erhalten, nach einem vorgegebenen Schema anonymisiert zu protokollieren. Dabei müssen sie

neben verschiedenen Patientencharakteristika auch das Behandlungsergebnis und etwaige unerwünschte Ereignisse beschreiben.

Pharmakoepidemiologische Datenbanken enthalten komplette Krankheitsgeschichten von Patienten einschließlich der ihnen verordneten Medikamente; sie stammen von ausgewählten Ärzten, die sie den Datenbankbetreibern standardisiert zur Verfügung stellen. Die Fälle gehen in die zehntausende, doch betreffen sie völlig unterschiedliche Krankheiten und Therapien ohne Eingrenzung auf ein bestimmtes verwendetes Präparat. Erst die Arzneimittelsicherheitsexperten der Unternehmen sind es, die die Datenbank auf einzelne Präparate und mit diesen möglicherweise verbundene unerwünschte Ereignisse hin auswerten.

Bei einer Anwendungsbeobachtung protokolliert der Arzt die Anwendung eines bestimmten Medikaments bei einem nicht genannten Patienten. Dabei werden auch etwaige unerwünschte Ereignisse erfasst und dem Unternehmen gemeldet.



Spontanerfassung: die wichtigste Datenquelle

Noch wichtiger als Quelle von Informationen über unerwünschte Ereignisse sind Spontanmeldungen. Ärzte, Apotheker, Heilpraktiker und auch Patienten sind ständig gefordert, Verdachtsfälle von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Mitteln zu melden. Auch wenn bei einem Arzneimittel eine vorsätzliche Fehlanwendung häufiger vorkommt oder in Einzelfällen erheblicher Missbrauch beobachtet wird, muss das gemeldet werden.

Wer eine Spontanmeldung abgibt, sollte zur Beurteilung des Falles die folgenden Angaben liefern:

- anonymisierte Patientendaten
 - Präparat
 - Indikation
 - Art der unerwünschten Wirkung
 - Begleitmedikation
 - Vorerkrankungen
 - Beurteilung der Kausalität zwischen Arzneimittel und Wirkung.
- Das BfArM hat auf seiner Internetseite einen Standardbogen für die Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen bereitgestellt.

In Deutschland kann er diese Meldung an einen dieser Ansprechpartner richten:

- die Arzneimittelkommission der eigenen Landesvertretung (die der Ärzte, Apotheker oder Heilpraktiker),
- den pharmazeutischen Unternehmer, der das Arzneimittel vertreibt,
- die Bundesoberbehörden, also das BfArM oder das PEI.

Die Arzneimittelkommissionen und pharmazeutischen Unternehmer geben alle eingehenden Meldungen an die Behörden weiter. Diese sind zur zentralen Erfassung verpflichtet. Im Jahr 2002 erfasste das BfArM mehr als 210.900 Eingänge, die etwa 100.000 Nebenwirkungsmeldungen entsprechen.

Bewertung des unerwünschten Ereignisses

Laut Gesetz müssen Verdachtsfälle zudem durch Arzneimittelsicherheitsexperten des Unternehmens wissenschaftlich bewertet werden: Diese müssen beurteilen, ob das Arzneimittel für das beobachtete unerwünschte Ereignis ursächlich verantwortlich ist und ob dieses aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse zu erwarten war oder nicht.

Die Bewertung muss schnell und präzise ablaufen. Das ist vergleichsweise einfach möglich, wenn die Experten vergleichbare Nebenwirkungen bereits im Zusammenhang mit dem fraglichen Medikament kennen gelernt haben. Handelt es sich aber um eine seltene und schwerwiegende Nebenwirkung, wie sie zuvor noch nicht registriert wurde, wird die Sache schwieriger: Ein möglicher Zusammenhang lässt sich erst nach sorgfältiger Analyse unter Einbeziehung aller Datenquellen eingrenzen. Für herkömmliche Sicherheitsstudien oder Anwendungsbeobachtungen fehlt in dieser Situation aber die Zeit.



Apotheker sind wie Ärzte und Heilpraktiker aufgefordert, alle Verdachtsfälle von arzneimittelbedingten Neben- oder Wechselwirkungen zu melden.



Das Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“ kennt derzeit rund 10.000 in Deutschland zugelassene Medikamente. Sie alle werden laufend von den Herstellern und Behörden überwacht.

Hier helfen wiederum die pharmakoepidemiologischen Datenbanken weiter. Finden sich darin bei vergleichbaren Therapiegeschichten genügend Fälle von Ereignissen, die der aktuell zu bewertenden Meldung ähneln, werden die Krankheitsgeschichten einzeln miteinander verglichen. Im Ergebnis lassen sich aus solchen Studien Hypothesen über den Zusammenhang eines Ereignisses mit der Einnahme eines Medikaments entwickeln. Es kommt aber auch vor, dass aufgrund fehlenden Datenmaterials eine eindeutige Aussage nicht möglich ist.

Schließlich muss das Unternehmen das Ergebnis der Bewertung dem BfArM bzw. PEI mitteilen und insbesondere darauf hinweisen, wenn aus dieser Bewertung ein verändertes Nutzen-Risiko-Verhältnis resultiert oder zur Risikovermeidung eigenverantwortliche Maßnahmen des pharmazeutischen Unternehmens erforderlich sind. Unternehmen sind also selbst aktiv beim Vorschlagen von Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit und warten nicht, bis die Behörden sie dazu auffordern.

Im Falle schwer wiegender Nebenwirkungen müssen Meldung und Bewertung innerhalb von 15 Tagen beim BfArM bzw. PEI vorliegen. Diese Frist gilt auch für Verdachtsfälle in EU-Mitgliedsstaaten oder Drittländern.

Um den Informationsaustausch über Ländergrenzen hinweg noch zu beschleunigen, wird derzeit eine europaweite Datenbank eingerichtet, in der Nebenwirkungsmeldungen zentral erfasst werden. EudraVigilance, so ihr Name, ist seit 2001 im Aufbau und soll bis 2005 endgültig fertig gestellt sein.

Mitarbeiter der Behörden prüfen die Meldungen und Bewertungen im Hinblick auf ein mögliches Arzneimittelrisiko. Solange nichts geschieht, was schnelles Handeln verlangt, berichten sie darüber auf nationaler Ebene meist zweimal jährlich in Routinesitzungen mit Vertretern der obersten Landesgesundheitsbehörden, der Arzneimittelkommissionen der Gesundheitsberufe, der Verbände der pharmazeutischen Industrie und des Bundesgesundheitsministeriums. Auch leiten sie ihre Erkenntnisse routinemäßig an die zuständigen Gremien der Europäischen Union, an die Weltgesundheitsorganisation WHO und gegebenenfalls auch an Arzneimittelbehörden anderer Länder weiter.

Ebenso prüfen die Zulassungsbehörden die Berichte, die sie von den Arzneimittelsicherheitsexperten der Hersteller regelmäßig erhalten (in den ersten zwei Jahren nach der Zulassung halbjährlich, in den folgenden drei Jahren jährlich und danach alle fünf Jahre). Die Berichte gehen über die Bewertung einzelner Fälle hinaus, weil sie aufzeigen, wie sich die Sicherheitslage aufgrund der Zusammenschau aller bis dato eingegangenen Meldungen zum betreffenden Präparat darstellt. So stellt beispielsweise ein einzelner Fall von Sehnenentzündung nach der Einnahme eines Antibiotikums keinen Grund dar, die Sicherheit des Präparats in Frage zu stellen. Sollten sich aber im Laufe der Monate Meldungen von Fällen dieser Art häufen, kann das eine Neubewertung der Arzneimittelsicherheit nötig machen.

Der Stufenplan zur Abwehr von Arzneimittelrisiken

Keine Routine ist angesagt, wenn die Behörden anhand einzelner Meldungen oder aus einem Bericht erkennen – oder vom Hersteller direkt darauf hingewiesen werden –, dass die Möglichkeit von akuten Arzneimittelrisiken besteht. Dann eröffnen sie vielmehr ein so genanntes Stufenplanverfahren, das schnelle Reaktion gewährleistet.

Der Stufenplan ist verbindlich vorgezeichnet, und ein Stufenplanbeauftragter ist in jedem Unternehmen persönlich dafür verantwortlich, dass er eingehalten wird.

In der Stufe I muss das betroffene pharmazeutische Unternehmen zu dem vermuteten Arzneimittelrisiko Informationen zur Verfügung zu stellen. Diese werden allen Institutionen und Verbänden, die auch an den Routinesitzungen der Behörde teilnehmen, sowie allen Informations- und Behandlungszentren für Vergiftungsfälle, dem Deutschen Krebsforschungszentrum und den zuständigen Dienststellen der EU und der WHO zugeleitet.

Erhärtet sich der Verdacht auf ein gesundheitliches Risiko, wird die Stufe II eingeleitet. Offene sicherheitsrelevante Fragen müssen erschöpfend geklärt werden, nötigenfalls mit Hilfe neuer Studien (vgl. Kasten „Paracetamol im Stufenplanverfahren“, S. 21).



Alle Arzneimittel tragen eine Chargennummer (Ch.-B.), durch die sie im Fall einer Rückrufaktion identifiziert werden können.

Wenn BfArM oder PEI danach befürchten müssen, dass eine unmittelbare Gefährdung der öffentlichen Gesundheit droht, können sie Sofortmaßnahmen einleiten. Dazu zählen beispielsweise:

- bestimmte Patienten intensiver durch Kontrolluntersuchungen zu überwachen (z.B. Bluttests zur Funktionstüchtigkeit der Leber)
- Aufforderung, bei bestimmten Patienten das betreffende Medikament abzusetzen (z.B. bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen)
- Rückruf einer bestimmten Arzneimittelcharge
- Verbot, das Arzneimittel weiterhin zu vertreiben (Rücknahme bzw. Ruhen der Zulassung)

Sie werden Ärzten und Apothekern umgehend mit einem „Rote-Hand-Brief“ mitgeteilt. Der Begriff bezieht sich auf das auffällige Symbol „Rote Hand“ auf Umschlag und Briefbogen, das exklusiv für Informationen zur Arzneimittelsicherheit reserviert ist und sicherstellen soll, dass die wichtigen Informationen nicht übersehen werden.

Ein Stufenplan muss übrigens nicht zwangsläufig mit der Stufe I beginnen. Die Behörde kann auch gleich die Stufe II anordnen, wenn sie von schwer wiegenden Arzneimittels Risiken ausgeht.

Die Rücknahme oder das Ruhen lassen der Zulassung für ein Arzneimittel sind zwar spektakuläre, aber glücklicherweise seltene Ereignisse. Denn die nach der Zulassung entdeckten Arzneimittels Risiken können in der Regel dadurch entschärft werden, dass die Therapie um bestimmte Kontrolluntersuchungen ergänzt wird, durch die der behandelnde Arzt seltene Nebenwirkungen bei einem Patienten erkennen kann, ehe diese eine nachhaltige Schädigung bewirken können. Oder dadurch, dass allgemein bekannt gemacht wird, mit welchen anderen Mitteln das betreffende Medikament nicht kombiniert werden darf.



Die „Rote Hand“ auf Umschlag und Briefbogen kennzeichnet wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit für Ärzte und Apotheker.

Paracetamol im Stufenplanverfahren

Ein Beispiel kann verdeutlichen, was beim Stufenplanverfahren geschieht.

Paracetamol ist ein seit Jahrzehnten millionenfach bewährter und weltweit genutzter Arzneistoff, der schmerzstillend und fiebersenkend wirkt. Im Herbst 1994 verdichteten sich allerdings Verdachtsmomente, wonach Paracetamol das Erbgut verändert, wenn es lange und hoch dosiert angewendet wird. Die Behörde ordnete ein Stufenplanverfahren an, wobei gleich die Stufe II verfügt wurde.

Damals lagen schon mehr als 100 Studien vor, in denen die Frage einer möglichen erbgutverändernden Wirkung untersucht worden war. Die Ergebnisse widersprachen sich jedoch teilweise. So zeigten Studien mit Bakterien und Säugetierzellen kein erhöhtes Gefahrenpotential. Zwei Untersuchungen an freiwilligen Probanden deuteten bei sehr hoher Dosis dagegen auf eine Schädigung hin. Chromosomenschädigende Wirkungen in Knochenmarkzellen waren schließlich auch in einer Tierstudie mit extrem hohen Paracetamol-Dosen beobachtet worden.

Für das BfArM war eine abschließende Bewertung auf der Grundlage der vorhandenen Daten nicht möglich. Die Behörde leitete deshalb ein Verfahren nach Stufe II des Stufenplanes ein und ordnete eine weitere Studie mit Ratten an. Es sollte überprüft werden, ob und in welchem Maße die erbgutschädigende Wirkung von der zugeführten Paracetamol-Dosis abhängig ist. Zu klären war auch die Frage, ob die Erbgutveränderung direkt auf die Einwirkung des Wirkstoffs oder indirekt auf einen Paracetamol-verursachten Leber- oder sonstigen Organschaden zurückzuführen ist. Die Ergebnisse: Bis zum Vierfachen der beim Menschen eingesetzten therapeutischen Dosis traten keine schädlichen Effekte auf. Erste Veränderungen der Leberfunktion wurden bei der siebenfachen Maximaldosis registriert, erste Anzeichen für eine Erbgutveränderung in Knochenmarkzellen bei der zehn- bis zwanzigfachen Maximaldosis. Die Erbgutveränderung erwies sich als indirekte Folge der Leberschädigung. Gleichzeitig wurde klar, dass diese Wirkungen erst ab einem gewissen Dosis-Schwellenwert auftraten. Unterhalb dieses Schwellenwertes ist keine erbgutverändernde Wirkung nachweisbar.

Persönlich verantwortlich

Jedes Unternehmen, das Arzneimittel unter seinem Namen in Verkehr bringt, muss der zuständigen Aufsichtsbehörde (dem jeweiligen Regierungspräsidenten oder Senat) einen so genannten Stufenplanbeauftragten benennen. Dieser Mitarbeiter muss die Meldungen sammeln und bewerten und ist persönlich dafür verantwortlich, dass alle Erkenntnisse zu Arzneimittelrisiken vollständig, richtig und rechtzeitig weitergegeben werden. Für diese Position kommt nur ein Arzt oder Naturwissenschaftler mit mindestens zweijähriger Berufserfahrung in Frage.

Sicherheit über die Vermarktungszeit hinaus

Der Stufenplanbeauftragte steht auch schon während der klinischen Prüfung eines Arzneimittels in der Verantwortung und hat dafür zu sorgen, dass Arzneimittelrisiken gemeldet werden.

Selbst wenn sich der pharmazeutische Unternehmer entschließt, ein Arzneimittel wieder vom Markt zu nehmen – etwa aus wirtschaftlichen Gründen oder weil bessere Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen –, müssen der Stufenplanbeauftragte und die Experten der Abteilung Arzneimittelsicherheit darauf vorbereitet sein, dass noch Zwischenfälle gemeldet werden, bei denen es sich um Spätfolgen handelt. Die Verpflichtung zur Wachsamkeit gegenüber Arzneimittelrisiken umfasst also nicht nur die „Lebensspanne“ eines Arzneimittels, sondern geht lange darüber hinaus.

Arzneimittel richtig anwenden

Wer Arzneimittel einnimmt, vertraut darauf, dass seine Krankheit geheilt oder gebessert wird und seine Beschwerden gelindert werden. Dieses Vertrauen ist berechtigt, denn Arzneimittel gehören zu den effektivsten therapeutischen Mitteln, die Ärzten heute zur Verfügung stehen. Damit jedoch die Chancen die Risiken klar übersteigen, ist es wichtig, dass die Präparate richtig angewendet werden.

Experten beim Hersteller stehen für alle Fragen von Ärzten und Apothekern zu einem Arzneimittel bereit. Sie kennen Studienergebnisse und Berichte aus aller Welt.

vorzunehmen. Falsch eingesetzt können sie, wie andere Werkzeuge auch, durchaus Schaden anrichten, obwohl sie richtig eingesetzt von großem Nutzen sind.

Wenn jemand in selbstmörderischer Absicht eine Überdosis Schlaftabletten einnimmt, wird man seinen Tod nicht als Folge einer Nebenwirkung dieser Schlaftabletten bezeichnen können – es handelt sich offenkundig nicht um einen bestimmungsgemäßen Gebrauch. In anderen Fällen jedoch werden Arzneimittel nicht absichtlich auf falsche Weise angewendet, sondern weil Ärzte sie versehentlich falsch verordnen oder Patienten Fehler bei der Einnahme machen. Fachleute schätzen, dass bis zu 50 Prozent aller arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse auf diese Weise zustande kommen.

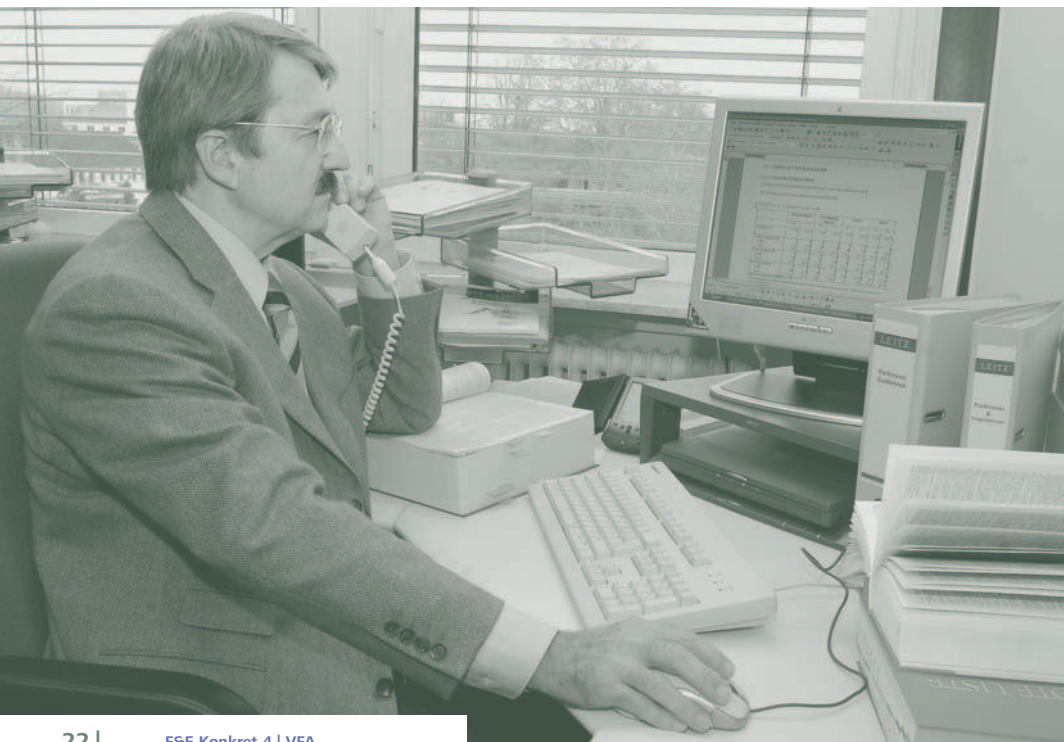
Arzneimittelhersteller unternehmen deshalb große Anstrengungen für die sichere Anwendung ihrer Präparate.

Häufiger als durch seltene Nebenwirkungen kommt es zu Zwischenfällen, weil Arzneimittel nicht bestimmungsgemäß eingesetzt oder falsch kombiniert werden. Arzneimittel – gerade solche, die bei schweren Erkrankungen eingesetzt werden – sind nun einmal leistungsfähige Werkzeuge mit dem Potenzial, tiefe Eingriffe in den menschlichen Stoffwechsel

Gebrauchs- und Fachinformation

Alle Angaben dazu, wie ein Arzneimittel anzuwenden ist, werden vom Hersteller – abgestimmt mit den Behörden – in der Gebrauchsinformation (oft Beipackzettel genannt) zusammengefasst. Er beschreibt u.a.:

- die Anwendungsgebiete des Arzneimittels
- die Gegenanzeigen, also Bedingungen, unter denen das Arzneimittel nicht oder nur nach Rücksprache mit dem Arzt angewendet werden soll
- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
- die richtige Einnahme
- die Dosierung sowie die Art und Dauer der Anwendung
- die bekannten Nebenwirkungen und deren Häufigkeit.



Die Auflistungen der möglichen Nebenwirkungen führt oft zu Besorgnis. Immer wieder hört man von Patienten: „Als ich im Beipackzettel die Nebenwirkungen las, hatte ich keine Lust mehr, das Medikament einzunehmen.“ Der Sinn dieser Auflistung ist nicht, Ängste zu wecken, sondern dem Arzt und dem Patienten für den Fall, dass es tatsächlich zu Beschwerden kommt, einen Hinweis zu geben, ob diese mit dem Medikament in Verbindung stehen könnten. Der Arzt kann daraufhin beispielsweise entscheiden, das Medikament niedriger zu dosieren oder abzusetzen. Mit Hilfe der Erläuterung auf Seite 15 lässt sich leicht ermitteln, bei wie vielen oder wenigen Patienten tatsächlich mit einer der aufgelisteten Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Zusätzlich zur Gebrauchsinformation erstellen die Hersteller ausführlichere ‚Fachinformationen‘ zu ihren Präparaten, die Ärzte und Apotheker beispielsweise über das Internet abrufen können. Sie enthalten wissenschaftliche Informationen, u.a. zu speziellen Therapiesituationen.

Gebrauchs- und Fachinformation werden von den Arzneimittelherstellern in Absprache mit den Behörden laufend aktualisiert, um erweiterte Kenntnisse über seltene Nebenwirkungen, notwendige Kontrolluntersuchungen etc. zu verbreiten.

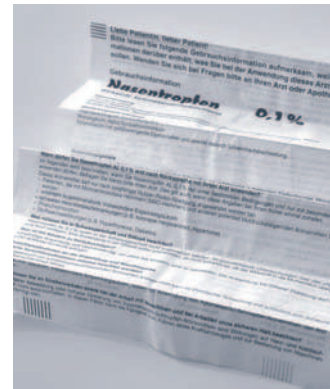
Fortbildung

Ärzte und Apotheker müssen sich ständig über neue Therapien fortbilden. Dazu lesen sie Fachzeitschriften und besuchen Fortbildungsveranstaltungen. In diesem Rahmen werden auch immer wieder neueste Erkenntnisse zum sinnvollen und sicheren Gebrauch von Arzneimitteln vermittelt.

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller setzt sich darüber hinaus für eine Fortbildungsinitiative „Arzneimittelsicherheit“ in Zusammenarbeit mit universitären Einrichtungen ein, die sich an Ärzte und Apotheker richtet.

Medizinisch-wissenschaftlicher Informationsdienst der Hersteller

Alle forschenden Arzneimittelhersteller beschäftigen Mitarbeiter, die ständig international die Erkenntnisse zu den eigenen Arzneimitteln sammeln und verfügbar halten. Bei diesen Experten können beispielsweise Ärzte abfragen, ob Erfahrungen zu einer nicht in der Gebrauchs- oder Fachinformation aufgeführten Arzneimittelkombination vorliegen oder ob Studien zur Anwendung bei einer speziellen Patientengruppe (z.B. Diabetikern) gemacht wurden.

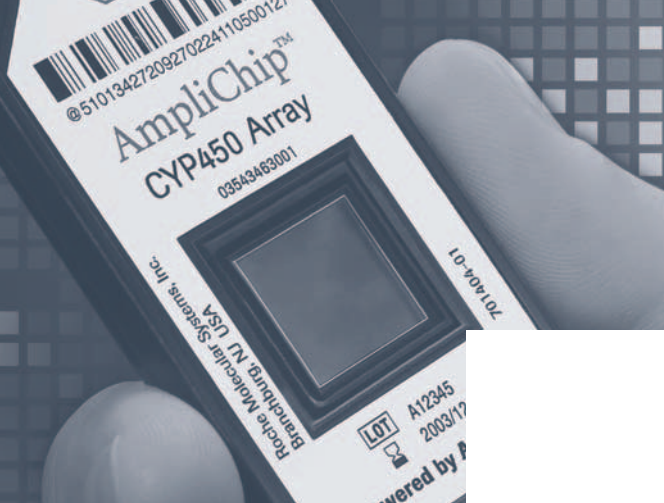


Wann und wie ein Arzneimittel angewandt werden sollte, ist im ‚Beipackzettel‘ zusammengefasst.

Was jeder selbst tun kann

Patienten können selbst zur sicheren Arzneimittelanwendung beitragen, indem sie

- *bei Unklarheiten, die Einnahmевorschriften betreffend, den Arzt oder Apotheker fragen;*
- *dem Arzt von sich aus mitteilen, welche Arzneimittel sie gelegentlich oder regelmäßig einnehmen (z.B. auch die Antibabypille, rezeptfreie Schmerzmittel, Johanniskraut- oder Vitaminpräparate);*
- *den Arzt darauf hinweisen, wenn sie eine Stoffwechselanomalie aufweisen, etwa eine Porphyrrie;*
- *dem Arzt von sich aus mitteilen, wenn sie schwanger sind oder sein könnten;*
- *auf tretende Nebenwirkungen ihrem Arzt mitteilen;*
- *sich den Namen eines Präparats notieren, das sie nicht vertragen haben – damit sie auch Jahre später Ärzte darauf hinweisen können.*



Genchip, der zur Untersuchung arzneimittel-relevanter genetischer Besonderheiten entwickelt wurde.

Ausblick

Maßgeschneiderte Arzneimitteltherapie

Um die Arzneimittelsicherheit noch weiter zu verbessern, machen sich die Forscher auch die neuesten Erkenntnisse über das menschliche Erbgut zu Nutze. Denn wenn ein Arzneimittel bei einem bestimmten Patienten nur schwach oder gar nicht wirksam ist oder ungewöhnliche starke Nebenwirkungen hervorruft, kann das an seinen individuellen Genen liegen. Besondere Relevanz haben beispielsweise Gene, die mit dem Abbau von Wirkstoffen zu tun haben. Sorgen sie für einen raschen Abbau, reagiert der Körper ganz anders, als wenn sie nur zu einem langsamen Abbau führen. Bekannt ist beispielsweise, dass genetische Unterschiede dahinterstehen, wenn Patienten auf örtliche Betäubung unterschiedlich ansprechen: Eine Spritze beim Zahnarzt, die dem einen kaum die Schmerzen nimmt, kann einem anderen stundenlang einen tauben Kiefer bescheren. Auch für unterschiedliche Reaktionen auf das Hustenmittel Codein konnten besondere Veranlagungen gefunden werden.

Im noch jungen Forschungsgebiet der Pharmakogenetik werden systematisch kleine Unterschiede in den Genen verschiedener Menschen aufgespürt und daraufhin geprüft, ob sie einen Einfluss auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Arzneimitteln haben. Darauf aufbauend werden genetische Tests entwickelt, die diese Besonderheiten sichtbar machen und vom Arzt bei der Wahl eines Medikaments und seiner Dosierung herangezogen werden können. Gendiagnosegeräte mit kleinen „Einweg-Testeinheiten“ – so genannten Genchips – werden schon entwickelt und erprobt. Ihr Einsatz könnte einmal dazu beitragen, dass schwere Nebenwirkungen oder ergebnislose Arzneimittelanwendungen vermieden werden und der Patient eine maßgeschneiderte Therapie erhält.

Auch wenn Genchips noch lange nicht zum ärztlichen Handwerkszeug gehören werden, wird das Prinzip, die Therapie von genetischen Besonderheiten des Patienten abhängig zu machen, bereits bei einem Medikament angewendet: Bei rund einem Viertel aller Patientinnen mit Brustkrebsmetastasen kann dieses seit 2000 verfügbare Präparat dem Auftreten weiterer Metastasen entgegenwirken. Ob eine Patientin zu dieser Gruppe gehört, wird vor der Verordnung durch einen Test ermittelt.

Trotz aller Verbesserungen der Arzneimittelsicherheit, die in den letzten Jahrzehnten etabliert wurden oder durch neue diagnostische Techniken vor der Einführung stehen, bleibt das erreichbare Maß an Sicherheit endlich. Es wird immer einen Risikoanteil geben, der sich auch bei Ausnutzung aller Möglichkeiten nicht vermeiden lässt. Mit ihm muss man leben, wenn man die großen Chancen nicht ausschlagen will, die mit einer Arzneimittelanwendung verbunden sind.

Impressum

Herausgeber
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

Gestaltung
Adler & Schmidt Kommunikations-Design, Berlin

Bildnachweis
ACTELION Pharmaceuticals 8
Adler & Schmidt Kommunikations-Design 19, 23
Aventis Pharma Deutschland Titel, 9, 11
Boehringer Ingelheim 22
BSIP/Superbild Titel, 6
Corbis 4, 5
digitalvision U2
EMA (European Medicines Agency) 14
Keystone 18
Merck 2, 7
medicalpicture 17
Mev 16
Roche Deutschland Holding 24
TECNIPLAST Deutschland 8
VFA/Hartwig Klappert 3
VFA/Markus Winter 2, 10, 12, 15
Wellcome Library 5

Druck
Ruksaldruck

März 2004

Weitere Medien des VFA
finden Sie unter
www.vfa.de/publikationen
im Internet.

Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.de